

## 諸種化学療法が結核アレルギー病変に及ぼす 影響に関する実験的研究

### 第2篇 結核再感染における PAS, INAH 治療実験

田 中 瑞 穂

札幌医科大学病理学教室 (指導 新保教授・小野江教授)

#### Experimental Studies on the Effect of Various Chemotherapeutics on Allergic Tuberculous Changes

#### II. Effects of PAS- and INAH-Treatments upon the Animals Reinfected with the Tubercle Bacilli

By

MIZUHO TANAKA

Department of Pathology, Sapporo University of Medicine  
(Prof. K. SUMINO & Prof. T. ONOE)

第1篇において、結核感作家兎の耳脈内に結核再感染を行うときは、肺臓に著明なる粟粒結核を認め、これに SM 療法を行うときは、驚異の治療効果が見られることを報告した。本篇はこの継続研究として、同様な条件の下に PAS 及び INAH 療法を行つたので、この実験成績について述べる。

#### 実験材料及び実験方法

第1篇と同様で、実験動物は体重 2.5 kg 内外の成熟家兎 24 羽を使用した。結核菌は人型仲野株 1/100 mg 皮下注射により感作し、1 箇月後同菌 5 mg 耳静脈内再注射を行つた。

全実験家兎をそれぞれ 12 羽づつ PAS 治療群 (第1群)、INAH 治療群 (第2群) に分け再感染と同時に PAS は毎日 1 回宛 0.5 g (pro kg) 静脈内注射、INAH は 7 mg (pro kg) 筋肉内注射を実験期間中連日続行した。

治療処置後 3 日、1 週、2 週、4 週、6 週、8 週と経時的に各群について 2 羽宛剖検した後、組織学的検索を行つた。

組織標本の作製及び染色法は第1篇と同様である。

#### 実験成績

これら 2 群の内眼的並びに病理組織学的変化は第1表の如くであるが、以下順を追つて各群について述べる。

##### 1) 第1群 (PAS 治療群) における所見

3 日目所見 (家兎番号 No. 4): 肉眼的に主に左肺、右上葉に極く少数の粟粒結節を認めるのみである。

しかし組織学的には多数の粟粒結節を認め、結節は概ね円形、境界は明瞭で焦点周囲炎を認めない。一部互いに融合して不規則な形態をとるものから、肺胞壁に限局性に出来た小結節に到るもの等かなりの大小不同がある。結節は円形、橢円形を有する原形質の少ない幼若類上皮細胞の他に少数白血球ないし単球が雑然と混在している。乾酪変性は認められない。肺胞壁の水腫性膨化は弱い。結節の性状は前記単純再感染例ないし SM 治療群と殆ど同様である。結節内の弾力線維は部分的に断裂している。病巣部の肺胞壁格子線維は分裂状を呈している。結核菌は + 陽性で結節内に通常の形態でみられる。

1 週目所見 (No. 12): 肉眼的に全肺葉にわたり、粟粒結節を所々にみる。

組織学的に多数の粟粒結節を認めるが、各結節は著しく大きさを増し互いに融合する。結節を構成する淡明核を有する類上皮細胞は著しく増加して結節の中央部を占居し、この中に若干の白血球、単球がみられる。一部の結節では変性崩壊して初期乾酪変性像を示している。リンパ球は外周に多いが波及び配列は不規則である。結節周囲の肺胞腔内に遊離状の大単核細胞を少数認めるが、滲出液は殆どみられない。結節内の弾力線維は断裂減少ないし消失している。格子線維の発達はいずれも著明である。結核菌は + 陽性で肺胞内或いは結節内に通常の形態で少数認められる。

2週目所見 (No. 20): 肉眼的に全葉に亘り、著明な結節形成を認め、また所々に小指頭大の乾酪性膿瘍が見られる。

組織学的には肉眼的所見に一致して、大小不同の結核病巣を認めるが、その所見はやや複雑にみえる。結節の大なるものは大豆大に達し、その中心部の乾酪性物質は濃縮してエオジンに好染して多量の核破片を含み、周囲の類上皮細胞層との境界はかなり明確なものがある。類上皮細胞層はかなり幅ひろく、中にリンパ球の浸潤をうけた肺胞壁の一部が残存する。類上皮細胞の変性はそれ程明瞭ではない。最外周は厚いリンパ球層によつて包囲されている。また結合組織細胞の増加している古い結節では乾酪性壊死物質は限局性となり次第に縮小、消失して行く状態が追求できる。さらに陳旧性と思われる病巣では硝子様状にみえる結合組織線維が増加し、細胞成分は減少する。なおこの他萎縮性結節や肺胞壁の肥厚を認める。

格子線維の増生はかなり著明で膠原化が強く現われている。また結節内の弾力線維は強く断裂破壊している。結核菌は++陽性で、乾酪巣内にかなり多数認められ、また結節周辺部にも同様認められる。菌型は長桿状、好染するものが多いが、中に変性萎縮型も混じている。

4週目所見 (No. 27): 肉眼的になお依然として全体的に粟粒大ないし豌豆大の結節を到る所に認め、またその他の部分には滲出性病変も認めうる。

組織学的に多くの結節は互いに融合し、中心部に乾酪変性を有する定型的な類上皮細胞結節である。乾酪性壊死巣は軟化融解し、類上皮細胞は著しく淡明化し空胞変性を起している。その外層はリンパ球を有する少量の結合組織によつて包囲せられているが、両者の境界は明確である。結合組織は間質に瀰漫性に増加している。なお萎縮性結節及び肺胞壁の肥厚を認める。また結節周囲の肺胞腔中の大単核細胞群は収縮して肺胞壁より分離し、次第に縮小する。格子線維は結節中に多量証明せられるが、微細網状のものは減少して太さを増している。弾力線維の消失は著明にみられる。結核菌は++陽性で乾酪巣内に散在性に認められ好酸性を失っているものもみられる。

6週目所見 (No. 36): 肉眼的に滲出性病変は消退しているが、なお両肺全面に亘り多数の結節が認められる。

組織学的に4週目に比べ結核病巣は著しく縮小している。結節の中心部に乾酪巣を認め、類上皮細胞は空胞状崩壊よりも萎縮が強く現われ、外周は比較的厚いリンパ球で包囲されている。また類上皮細胞層には時に異物型及びラ氏型巨細胞をみる。肺胞壁は著しく肥厚状にみえる。これは結合組織細胞の増殖ないし円形細胞浸潤よりも肺胞腔の無気性によるものと思われる。結節内弾力線維は断裂消失している。病巣中の格子線維の数は減少するが、太さを増してい

る。病巣吸収後の肺胞壁の格子線維はかなり太さを増している。結核菌は+陽性で結節細胞内に散在性に少数みられ、萎縮型のものが多い。

8週目所見 (No. 44): 肉眼的に病巣は限局性となり左右下葉、右中葉には豌豆大ないし拇指頭大の膿瘍或いは米粒大ないし豌豆大の結節を所々にみるのみとなる。

組織学的に結節は類上皮細胞よりなり、その周囲は多量のリンパ球によつて包囲されている。類上皮細胞は空胞変性を呈するものは少ない。核は縮小し比較的小型となり原形質も減少する。中央部に乾酪変性を有するものと有しないものがある。大なるものは乾酪性物質が消失して空洞を形成し、その壁には若干の円形細胞の浸潤を有する類上皮細胞層が直接露出する。なおこの他類リンパ球結節や肺胞壁の不規則な肥厚を認める。病巣中の嗜銀線維の発達は良好で著しく太さを増し、膠原化している。弾力線維は断裂消失している。結核菌は+陽性で結節内においては難染性となり、乾酪巣内殊に空洞壁でも萎縮変型したものが多く、通常の形態をとるものは少数である。

## 2) 第2群 (INAH 治療群) における所見

3日目所見 (家兎番号 No. 8): 肉眼的には両肺上葉及び下葉に瀰漫性の出血巣を認めるが、結節は明視出来ない。

組織学的に最も著明な変化は広範に亘る充血及び出血を認めることである。これは結節ないし細胞浸潤をうけた肺胞壁に一致した点線状に見える滲出性出血である。この間に介在する大部分の肺胞腔は空虚で、むしろ代償性に拡張を示すものもある。結節は出血巣中に埋没し、重粟粒大で小型のものが多く、また細胞成分は鬆粗に配列するものが多い。白血球、単球ないし幼若類上皮細胞は雜然と混在し、弾力線維の消失及び格子線維の増加は殆ど見られない。結核菌は+陽性で結節細胞内にごく短い桿状菌を散在性にまたは凝集状に少数見られ、被染性は比較的良好である。

1週目所見 (No. 16): 肉眼的には粟粒結核結節を散在性に上葉及び左下葉にみる。

組織学的に多数の粟粒結節を認めるが、3日目に比較して著しく増大し、互いに融合した類上皮細胞結節で、まれには中心部に軽度の乾酪巣を認める。病巣内には出血がみられ周辺部の肺胞腔に少数の大滲出細胞を認める。結節内の弾力線維は断裂崩壊に傾いている。格子線維の発達は良好で微細網状をなしている。結核菌は+陽性であり、乾酪巣内にやや多数散在性に認められ、菌は短形ないし顆粒状が多く被染性は不良のものが多い。

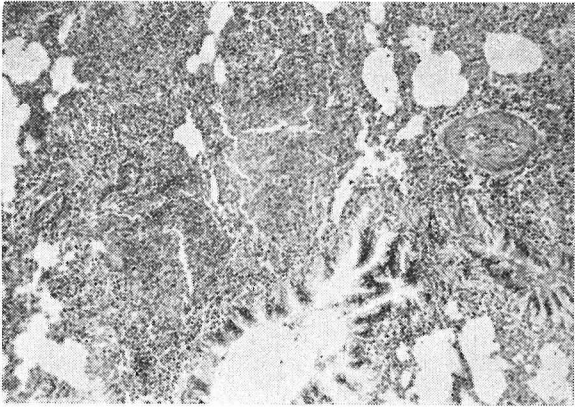
2週目所見 (No. 23): 肉眼的に粟粒大、米粒大及び豌豆大等いろいろな大きさの結核結節を全葉に認める。

組織学的に小豆大の結核病巣の大なる乾酪変性巣は軟化融解して多数の核破片及びエオジンに好染する小塊状物質

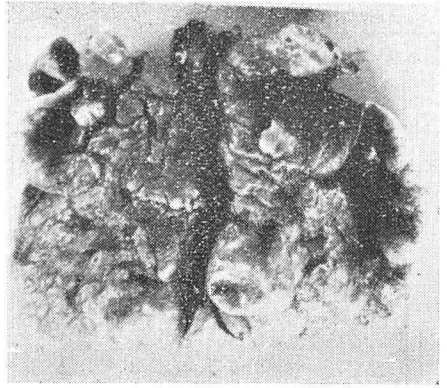
第 1 表

第1表 結核再感染におけるPAS, INAH 治療實驗の病理組織學的所見

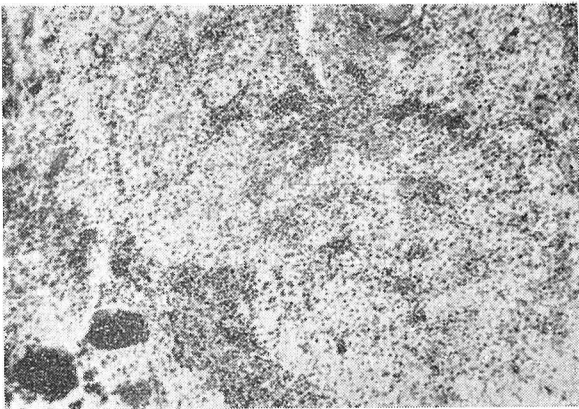
	動物 番号	治療 期間	肺 臓 部 位	肉 眼 の 病 変 程 度	組 織 学 的 変 化																	
					増 殖 性 病 変							滲 出 性 病 変							気 管 支 病 変	充 血	出 血	空 洞 形 成
					程 度	類 上 皮 細 胞	巨 細 胞	リン パ 球	結 合 組 織 細 胞	乾 酪 変 性	格子 線 維	結 核 菌	程 度	漿 液 性	大 滲 出 細 胞	乾 酪 変 性	結 核 菌					
第1群 (PAS 治療)	4	3日	右葉	+	++	++	-	+	±	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-		
	12	1週	右葉	++~++	++~++	++	-	+	+	-	++	+	±~+	-	+	-	-	-	-	-		
	20	2週	右上葉	+++	+++	+++	+	++	++	++~++	++		+	-	+	-		-	-	-		
			中葉	++	++~++	++	-	++	+	-	++		-	-	+	-		-	-	-		
			下葉	+++	+++	+++	-	++	++	++	++	+++	+	-	+	-	+	-	-	±		
			左上葉	+++	++	++	-	+	+	-	++		+	-	++~++	-		-	-	-		
			下葉	++	+	++	-	+	+	-	+		+	-	+	-		-	-			
	27	4週	右上葉	+++	+++	+++	-	+	++~++	±	++~++		++~++	-	++	-		+	+	-	-	
			中葉	++	++	++	-	+	+	+	+	++	++	++~++	-	++~++	-	+	-	-	-	
			下葉	+++	+++	+++	-	+	++	+	+	++	++	++~++	-	++~++	-	+	-	-	±~+	
			左上葉	+++	++	++	-	+	+	+	+	++	++	++~++	-	++	-		-	-	-	
			下葉	+++	++	++	-	+	+	±	+		++~++	-	++~++	-		+	+	-		
	36	6週	右上葉	++	±~+	+	±	+	+	-	+		-	-	-	-		-	++	+	-	
			中葉	++	+	++~++	+	++	+	-	+		-	-	-	-		-	++	±	-	
			下葉	++	+	++~++	±	++~++	+	-	+	+		-	-	-	-	-	++	+	-	
			左上葉	++	+	+	+	++~++	+	-	+		-	-	-	-	-	-	+	+	-	
		下葉	+++	++~++	++	±	++	++~++	+	++		-	-	-	-		-	++~++	-			
44	8週	右上葉	±	±~+	+	+	±~+	+	-	+		-	-	-	-		-	+	-	-		
		中葉	-	-	-	-	-	-	-	-	+		-	-	-	-	-	++~++	+	-		
		下葉	++	++~++	+++	-	++	+	-	++	+		-	-	-	-	-	+	-	±		
		左上葉	±~+	+	++~++	-	+	+	-	+		-	-	-	-	-	-	++~++	+	-		
		下葉	+++	+++	+++	-	++	++~++	++	++		-	-	-	-		-	++~++	+	±~+		
第2群 (INAH 治療)	8	3日	右葉	±	+	+	-	±	±	-	±	+	-	-	-	-	-	-	+	-		
	16	1週	右葉	+	++~++	++	-	+	+	±	++	+	±	-	±	-	-	-	-	-		
	23	2週	右上葉	++	++~++	++~++	-	+	+	-	++		-	-	-	-		-	+	-	-	
			中葉	++	++~++	++~++	-	+	+	-	+	++	++	-	-	-	-	-	-	+	-	-
			下葉	+++	+++	+++~+++	-	++	+	++	±	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			左上葉	++	++~++	++	-	++~++	+	±	+	+	++	-	-	-	-	-	-	+	-	-
			下葉	++	++	++~++	-	++~++	+	±~+	±		-	-	-	-	-	-	+	-	-	
	31	4週	右上葉	+	+	+	-	+	+	-	+		-	-	-	-		-	+	+	-	
			中葉	+	±~+	+	-	+	++~++	-	++	++	++	-	-	-	-	-	-	+	-	-
			下葉	++	+++	+++	-	++	+	++	+	++	++	-	-	-	-	-	-	+	-	-
			左上葉	+++	+++	+++	-	++	+	++	±	++	++	-	-	-	-	-	-	+	±	+
			下葉	++	++~++	++~++	-	++~++	+	+	+		-	-	-	-	-	-	+	±	-	
	40	6週	右上葉	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-		-	++	±	-	-
			中葉	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-		-	+	-	-
			下葉	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-		-	++	+	-
			左上葉	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-		-	++~++	+	-
		下葉	+	±	+	+	+	+	-	+		-	-	-	-		-	++	±	-		
47	8週	右上葉	+	±~+	±	±	+	±	-	+		-	-	-	-		-	+	-	-		
		中葉	±	±~+	+	±	+	++~++	-	+	+		-	-	-	-		-	+	-	-	
		下葉	±	±	+	+	±	±	-	±	±		-	-	-	-		-	+	-	-	
		左上葉	+	±~+	±	-	++	+	-	+	+		-	-	-	-		-	+	-	-	
		下葉	±	+	+	±	+	±	-	±		-	-	-	-		-	+	±	-		



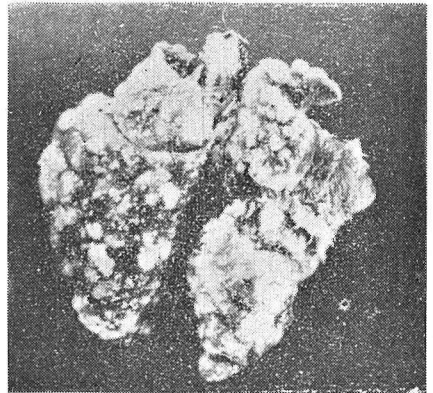
第1図 PAS 治療 1 週目



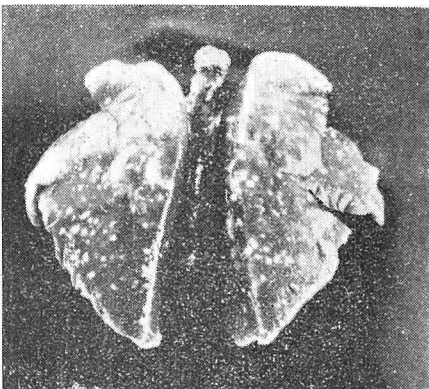
第2図 PAS 治療 2 週目



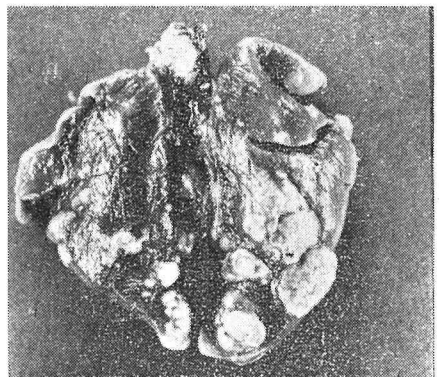
第3図 PAS 治療 2 週目



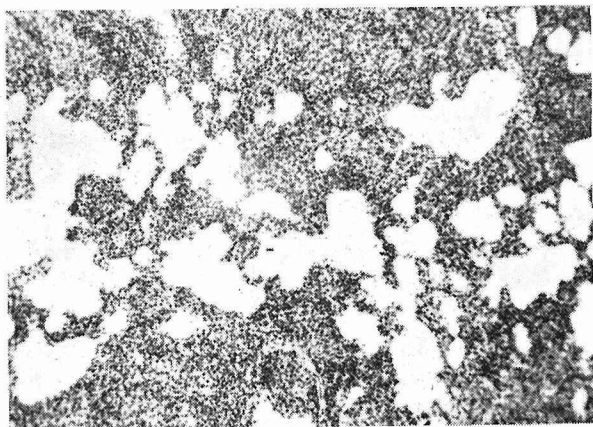
第4図 PAS 治療 4 週目



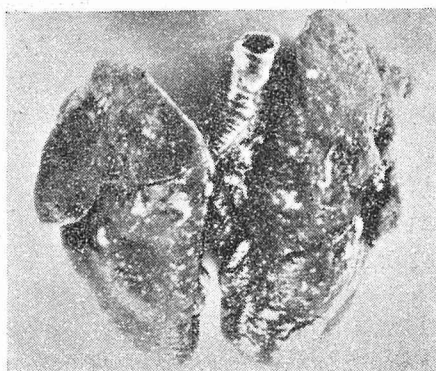
第5図 PAS 治療 6 週目



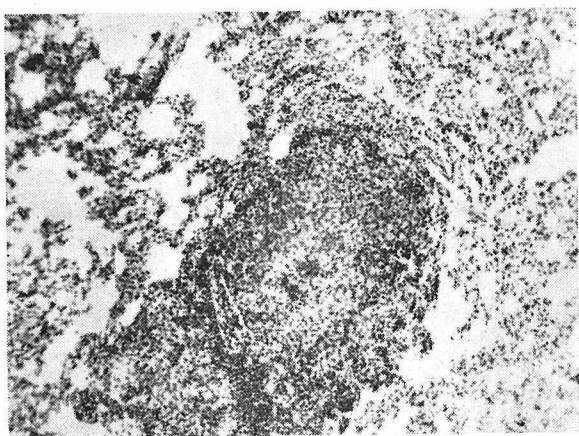
第6図 PAS 治療 8 週目



第7図 INAH 治療 1週目



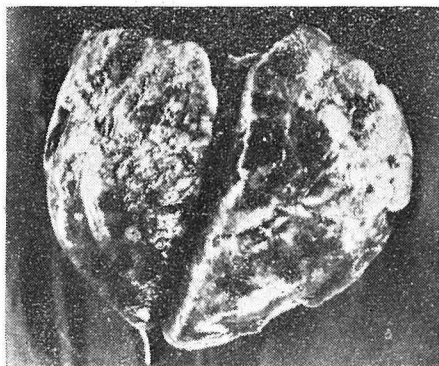
第8図 INAH 治療 2週目



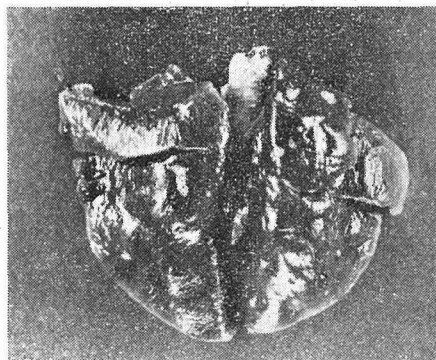
第9図 INAH 治療 2週目



第10図 INAH 治療 4週目



第11図 INAH 治療 6週目



第12図 INAH 治療 8週目



を含んでいる。これを包む類上皮細胞層は狭く且つ変性が著明で乾酪巣との境界はかなり明瞭である。最外周にはリンパ球の著明な浸潤を認める。米粒大結節の乾酪巣は軟化することなく、濃縮状に見える。この他散在性に萎縮性結節が認められ、類上皮細胞の淡明化ないし空胞変性が著明にみられる。また一部では肺胞壁は肥厚状に見える。結節の弾力線維は消失し、格子線維は微細網状をなして増加している。菌は乾酪巣の軟化部にかなり多く証明せられ、変性ないし増殖型が混在する。

4 週目所見 (No. 31): 肉眼的に結核病変は2週目所見より軽減し粟粒ないし豌豆大結節が肺全葉に散見せられる。組織学的に結節が融合して小豆大を越える病巣では、あるものは乾酪巣は軟化融解して小空洞を形成し、他のものは濃縮して硝子様状をなし類上皮細胞層との境界は明確である。類上皮細胞は空胞状崩壊を示すものが多く、結合組織細胞が増加する。この類上皮細胞層の中に血管が現われ、充血性で部分的に出血する。また外層のリンパ球層の発達は著しい。その他多数の萎縮性小結節または肺胞壁の肥厚を認める。結節内の格子線維はよく発達して類上皮細胞層内に密な網状をなしている。弾力線維は崩壊断裂し部分的に消失している。結核菌はなお陽性で乾酪巣内に多く証明せられ、萎縮性、難染色性ないし顆粒状となり、少数凝集して認められる。

6 週目所見 (No. 40): 肉眼的に粟粒大の結節を主に左下葉に少数散見するのみである。

組織学的に定型結節は殆ど認め難く、結節は非常に小さく萎縮性の類上皮細胞及びリンパ球とより成る。病巣の吸収されたあとの肺胞壁は結合組織細胞の増加によつて肥厚し、且つ血管は充血性である。かかる部位における肺胞壁の格子線維の太さは不規則で部分的に分裂してみえる。弾力線維は断裂状で、かなり太くみえる。菌は証明されない。

8 週目所見 (No. 47): 肉眼的に粟粒大結核結節が前述とほぼ同様に全体的にみられる。

組織学的に散在性に萎縮性結節を認める。即ち境界は鮮明で類上皮細胞は縮小して小型化し、著明に発達したリンパ球層で包囲されている。その他類リンパ球結節がみられる。肺胞壁の肥厚は軽減し、肺胞腔は拡張性となる。結節の格子線維は消失して、肺胞壁は正常に復し、弾力線維は漸次増加する。菌は証明されない。

## 小 括

1) PAS 治療群: 人型結核菌 1/100 mg 感作家兎に同菌 5 mg を血行性再感染を行い、同時に PAS 療法を施して経時的観察を行つた。3日後肺臓に多数の血行性粟粒結節を認める。各結節の大きさ、数及び組織学的構造は前述

対照と殆ど同様であつた。即ち単純再感染例と大差がみられない。1週間後結節はさらに増大し、2週間後菌は著明に増殖し、結核性病変も高度となつた。組織学的に単純再感染例に比較してかなり趣きを異にしている。即ち結核病巣に硝子様状にみえる結合組織の増殖を認め、菌のない乾酪巣は乾燥濃縮状となり、菌の多いものは軟化融解して吸収される。線維性結核病巣の格子線維は膠原化に傾いている。4週間後病変は依然著明であるが、菌は中等度に減少し、病勢も静止の状態にある。結節のリンパ球及び結合組織細胞も増加し肺胞壁は肥厚する。6~8週後両肺に依然多数の結節を認めるが、病巣の縮小が著明であつた。

2) INAH 治療群: 3日後肺に多数の粟粒結節を認めたが、特異的所見はこの病巣部ないし周囲肺胞壁血管に著明な充血及び出血を認める点である。1週後結節はさらに拡大し、2週後菌の増殖とともに結節も大となり、且つ互いに融合状となるため全体として病巣は著しく拡大してみえる。乾酪巣は水分を失つて濃縮してエオジンに好染し、次第に吸収されて縮小するようにみえる。しかし大なるものでは軟化融解して空洞を形成した。また類上皮細胞の空胞変性が SM, PAS より著明である。4週後病変は減弱して、病巣は限局性となる。また類上皮細胞層に小血管が現われ、充血性で部分的に滲出性出血を起していた。6~8週では病変は著しく治癒し、萎縮性結節、類リンパ球結節ないし肺胞壁の肥厚を認める程度である。この際結合組織の増殖を残すことなく、また結節の吸収とともに格子線維は消失して肺胞壁が再現する。弾力線維の新生も追求される。菌は何処にも証明されなかつた。

## 結 論

結核感染家兎に静脈内再感染を行うと同時に PAS 及び INAH 療法を施して次の成績を得た。

1) PAS 治療例では3~7日では単純再感染例と殆ど同様肺に著明な粟粒結節を認める。2週後菌はかなり増殖するため病変は増強するが、単純再感染に比較して治癒現象はより速やかに現われる。一時的に結合組織の増殖及び格子線維の膠原化がみられた。

2) INAH 治療例では3日目の肺の粟粒結節に著明な充血を認めた。2週後、菌は PAS より程度はやや弱い、かなり増殖するため病変は進展する。しかし4週後病巣は著しく縮小し、結節内に毛細血管を認め、充出血を示すようになる。6~8週後病変はさらに減弱した。

(昭和 29. 7. 8 受付)

### Summary

Rabbits sensitized with the human tubercle bacilli were reinfected with the same bacilli intravenously and were treated with PAS or INAH. The lungs were histologically examined at certain intervals using routine procedures.

1) In the lungs of the animals treated with PAS, miliary tubercles were found in the third to the 7th day after the inoculation, being similar to those in the lungs of the reinfected and non-treated animals. The tuberculous changes developed intensively with propagation of the bacilli for 2 weeks after the inoculation, while thereafter the healing processes as indicated by proliferation of connective tissues and collagenization of argyrophilic fibers, began to appear more rapidly than those in control animals.

2) In the animals treated with INAH, prominent hyperemia and bleeding were observed around the tubercles in the lungs on the 3rd day after the infection. For 2 weeks the tuberculous lesions were similar to those found in the lungs of PAS-treated animals in their severity.

Thereafter the lesions began to reduce their severity with increased proliferation of blood capillaries, hyperemia and bleeding.

(Received July 8, 1954)